



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 122308

(13) U

(51) МПК

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 38/20 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ****(21)** Номер заявки: **u 2017 08678****(22)** Дата подання заявки: **28.08.2017****(24)** Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **26.12.2017****(46)** Публікація відомостей  
про видачу патенту: **26.12.2017, Бюл.№ 24****(72)** Винахідник(и):**Константинов Дмитро Юрійович (UA),  
Кульчиков Андрій Євгенович (UA),  
Мельникова Єлена Олександрівна (UA),  
Мокін Олександр Васильович (UA),  
Суздальцев Олексій Олександрович  
(UA),  
Щепочкіна Юлія Олексіївна (UA)****(73)** Власник(и):**Константинов Дмитро Юрійович,  
вул. Інгульська, 22, кв. 17, м. Дніпро, 49037  
(UA),  
Кульчиков Андрій Євгенович,  
пр. Металургів, 107, кв. 93, м. Дніпро, 49073  
(UA),  
Мельникова Єлена Олександрівна,  
вул. Еорсунська, 8, кв. 51, м. Дніпро, 49062  
(UA),  
Мокін Олександр Васильович,  
вул. Космічна, 24, кв. 43, м. Дніпро, 49065  
(UA),  
Суздальцев Олексій Олександрович,  
вул. Макарова, 16, кв. 12, м. Дніпро, 49008  
(UA),  
Щепочкіна Юлія Олексіївна,  
вул. Молодіжна, 89, кв. 39, м. Дніпро, 49073  
(UA)****(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С****(57)** Реферат:

Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С ґрунтується на введенні противірусного препарату. При цьому як противірусний препарат вводять реаферон-ЕС-Липинт перорально у дозі 1 млн. МО 2 рази на добу протягом 10 днів, а потім у тій же дозі через день 1 раз на добу протягом 6 місяців, при цьому додатково вводять ронколейкін у дозі 500 тисяч МО 2 рази на тиждень перорально протягом 3 місяців.

**UA 122308 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме - до інфекційних хвороб, і може використовуватися для лікування хронічного вірусного гепатиту С (ХВГ С).

Відомим є спосіб терапії ХВГ С озонкисневими сумішами (озонотерапія). Інактивація вірусів досягається шляхом окислювальної дії пероксидів, які руйнують рецептори клітин вірусу і позбавляють його можливості закріплюватися на клітинах печінки, не дозволяючи вірусу проникнути у клітину-господаря, що перериває його цикл розмноження [див. книгу Масленников О.В., Контрощикова К.Н. "Озонотерапия", пособие, Н.Новгород, "Нижегородская государственная медицинская академия", 1999. - С. 37].

Недоліком цього способу лікування є його низька ефективність, тому що короткий курс лікування (8-10 процедур) і небезпека прооксидантної дії не дають можливість отримати стійкий клінічний і вірусологічний ефект.

Найближчим до запропонованого по технічному рішення є вибраний як прототип спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С, який втілений у книзі Подымова С.Д. "Болезни печени". - М.: "Медицина", 1998. - С. 532. Цей спосіб лікування ґрунтується на використанні протівірусного препарату із групи альфа-інтерферонів (реаферон-ЕС) у дозі 3 млн. МО 3 рази на тиждень у вигляді ін'єкцій внутрішньом'язово або підшкірно, протягом 6-12 місяців.

Недоліком цього способу лікування є його невисока дієздатність через наявність низки побічних дій: цитопенічний синдром, депресія, аутоімунний синдром.

В основу корисної моделі поставлена задача створення удосконаленого способу лікування хронічного вірусного гепатиту С, який би дозволяв підвищити його експлуатаційні характеристики шляхом введення в нього нових операцій, таких як:

як протівірусний препарат вводиться реаферон-ЕС-Липинт перорально у дозі 1 млн. МО 2 рази на добу протягом 10 днів, а потім у тій же дозі через день 1 раз на добу протягом 6 місяців, при цьому додатково вводиться ронколейкін у дозі 500 тисяч МО 2 рази на тиждень перорально протягом 3 місяців, що дозволяє поліпшити якість і підвищити ефективність лікування ХВГ С при наявності протипоказань до застосування ін'єкційної форми інтерферонів.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у запропонованому способі лікування хронічного вірусного гепатиту С, що ґрунтується на введенні протівірусного препарату, в ньому як протівірусний препарат вводять реаферон-ЕС-Липинт перорально у дозі 1 млн. МО 2 рази на добу протягом 10 днів, а потім у тій же дозі через день 1 раз на добу протягом 6 місяців, при цьому додатково вводять ронколейкін у дозі 500 тисяч МО 2 рази на тиждень перорально протягом 3 місяців.

Спосіб лікування здійснюється наступним чином.

Препарат з групи альфа-інтерферонів (реаферон-ЕС-Липинт) приймають всередину у дозі 1 млн. МО 2 рази на добу протягом 10 днів щоденно, а потім протягом 6 місяців через день 1 раз на добу (на ніч) у поєднанні з препаратом ронколейкін, який приймають всередину протягом 3 місяців 2 рази на тиждень у 200 мл води, у дні, протилежні прийманню реаферону, під контролем загального аналізу крові, функціональних проб печінки, імунограми, вмісту вірусу гепатиту С у крові за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР) (див. книгу Радченко В.Г. и др. "Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы", - СПб.: Диалект, М., 2005. - С.723).

Реаферон-ЕС-Липинт належить до препаратів інтерферонової низки для парентерального застосування зменшеної токсичності, значним зниженням побічних ефектів (у тому числі цитопенічного синдрому) за рахунок вміщення інтерферону у ліпосомальну капсулу, що захищає препарат від руйнування протезами шлунково-кишкового тракту, у двох збільшує час його циркуляції у крові. Препарат легко дозується, спосіб прийому природний (через рот), відсутні ускладнення і незручності, пов'язані з ін'єкціями. Зусилля імуноотропної і протівірусної дії здійснюється поєднанням з препаратом ронколейкін, який також приймають всередину. Ронколейкін є структурним і функціональним аналогом ендогенного людського інтерлейкіну-2. Збіг його спектра фармакодинамічної активності зі структурою імунних дисфункцій при ХВГ С обґрунтовує його застосування при даному захворюванні. Взаємодіючи з рецепторами, індукує зріст, диференціювання і проліферацію Т- і В-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, олігодендрогліальних клітин, епідермальних клітин Лангерганса. Стимулює цитолітичну активність натуральних кілерів цитотоксичних Т-лімфоцитів, підвищує стійкість клітин до програмованої клітинної загибелі - апоптозу. Забезпечує імунний захист при бактеріальній, вірусній, грибковій, онкологічній агресії.

Було досліджено 5 хворих (чоловіків - 5, жінок - 2), віком від 38 до 57 років, з ХВГ В у фазі реплікації вірусу. Тривалість захворювання складає від 3 до 11 років. Діагноз верифікований на основі відповідних клінічних, лабораторних, інструментальних даних. Препарат з групи альфа-інтерферонів (реаферон-ЕС-Липинт) приймали всередину у дозі 1 млн. МО 2 рази на добу

протягом 10 днів, а потім протягом 6 місяців через день 1 раз на добу (на ніч) у поєднанні з препаратом ронколейкін, який приймали всередину протягом 3 місяців 2 рази на тиждень у 200 мл води. Під час лікування у хворих не було зареєстровано будь-яких побічних дій.

#### Результати.

Протягом першого місяця на фоні лікування у всіх хворих спостерігалось покращення клінічної картини: зникли або значно зменшилися прояви астеновегетативного і диспепсичного синдромів; скоротилися розміри печінки. У більшості хворих знизилися показники цитолітичної активності (у 3 хворих до норми), нормалізувався пігментний обмін. Через 12 тижнів від початку лікування у 2 хворих була позитивна динаміка по концентрації вірусу у крові, при цьому у 1 зниження концентрації вірусу на 2 log.

#### Приклад 1.

Хвора Б., 43 роки, діагноз - ХВГ С (РНК+, генотип 1В), рецидивуюча течія з перемежованою антигенемією, фаза реплікації вірусу. Супутні захворювання: бронхіальна астма, течія середньої важкості, ДН I-II. Лікується і знаходиться під наглядом 3 роки. Хворіє протягом 10 років (виражений астеновегетативний синдром, артралгії, геморагічні прояви - кров'яниста кірочка у носі, постійна важкість у правому підбер'ї, сухість, гіркота у роті, метеоризм).

З початку лікування проводився курс протівірусної терапії реафероном ЕС внутрішньом'язово у дозі 3 млн. МО 3 рази на тиждень, через 3 місяці було отримане клінічне і вірусологічне покращення (концентрація РНК HCV знизилася на 2 log), але значно погіршилися течія бронхіальної астми (до епізодів астматичного статусу). У результаті хвора була госпіталізована у пульмонологічне відділення, де були призначені кортикостероїди і відмінений реаферон.

Через рік після проведення курсу у хворої спостерігався виражений астеновегетативний синдром, артралгії, кров'яниста кірочка у носі, постійна важкість у правому підбер'ї, сухість, гіркота у роті, метеоризм. Об'єктивно: помірно виражені позапечінкові біліарні знаки (пальмарна еритема, поодинокі слабко виражені судинні "зірочки"). Печінка виступає з під краю реберної дуги на 1 см, щільнувата, слабко хвороблива.

Функціональні проби печінки: білірубін - 16,2 мкмоль/л (норма), аланінаміотрансфераза - 48,7 Од/л (2 норми), тимолова проба - 6,09 Од (1,5 норми), помірна диспротеїнемія зі зниженням альбумінів - до 48,9 % і підвищенням у-глобулінів - до 23,7 % (вище норми). У загальному аналізі крові - помірна лейкопенія, загальний аналіз сечі - без патології. За даними ультразвукового дослідження (УЗД): помірні дифузні зміни паренхіми печінки, з початковими ознаками портальної гіпертензії. Імунограма: лейкоцити -  $3,6 \times 10^9$  (нижче норми), значення лімфоцитів відносні - 21 % (нижче норми), абсолютні -  $1,1 \times 10^9$  (нижче норми), значення субпопуляції лімфоцитів CD3+ відносні - 57 % (нижче норми), абсолютні -  $0,6 \times 10^9$  (нижче норми), значення субпопуляції лімфоцитів CD4+ відносні - 38 % (нижче норми), абсолютні -  $0,5 \times 10^9$  (нижче норми), значення субпопуляції лімфоцитів CD8+ відносні - 34 % (норма), абсолютні -  $0,16 \times 10^9$  (нижче норми), значення субпопуляції лімфоцитів CD16+ відносні - 6 % (нижче норми), абсолютні -  $0,05 \times 10^9$  (нижче норми), значення субпопуляції лімфоцитів CD20+ відносні - 25 % (вище норми), абсолютні -  $0,6 \times 10^9$  (норма), імунорегуляторний індекс - 1,5 норми, імуноглобуліни: А - 1,1 (норма), G-5,1 (нижче норми), М - 1,4 (вище норми), фагоцитарна активність лейкоцитів - 30 % (нижче норми), циркулюючі імунні комплекси - 0,028 (норма), активність комплементу - 53 % (норма), концентрація РНК HCV+, 1:100.

Враховуючи виявлені зміни в імунному статусі, які відповідають комбінованому дефіциту відносних і абсолютних значень субпопуляції лейкоцитів NK і Т-клітинної ланки імунітету, у поєднанні з гіпоглобулінемією IgG, призначена комбінація препаратів: препарат з групи альфа-інтерферонів (реаферон-ЕС-Липинт) приймався всередину у дозі 1 млн. МО 2 рази на добу протягом 10 діб, а потім протягом 6 місяців через день 1 раз на добу (на ніч) у поєднанні з препаратом ронколейкін 500 мг, який приймався всередину протягом 3 місяців 2 рази на тиждень. Переносимість задовільна. Побічних дій не спостерігалось. Після проведення лікування проявлення астеновегетативного синдрому зникло, збереглися розміри печінки, нормалізувалися її функціональні проби, концентрація РНК HCV у сироватці крові знизилася до 1:1 (на 2 log).

В імунограмі значно зменшилися явища імунної недостатності: лейкоцити -  $4,0 \times 10^9$  (нижня межа норми), значення лімфоцитів відносні - 39 % (норма), абсолютні -  $1,5 \times 10^9$  (норма), значення субпопуляції лімфоцитів CD3+ відносні - 69 % (норма), абсолютні -  $0,9 \times 10^9$  (норма), значення субпопуляції лімфоцитів CD4+ відносні - 39 % (нижче норми), абсолютні -  $0,8 \times 10^9$  (норма), значення субпопуляції лімфоцитів CD8+ відносні - 34 % (норма), абсолютні -  $2,4 \times 10^9$  (норма), значення субпопуляції лімфоцитів CD 16+ відносні - 10 % (нижня норма), абсолютні -  $0,2 \times 10^9$  (нижня норма), значення субпопуляції лімфоцитів CD20+ відносні - 20 % (норма),

абсолютні -  $0,3 \times 10^9$  (норма), імуноглобуліни: А - 1,7 (нижня межа норми), G-13,8 (норма), М - 3,2 (верхня межа норми), фагоцитарна активність лейкоцитів -65 % (норма).

#### Приклад 2.

Хворий Л., вік 47 років, діагноз ХВГ С помірного ступеня активності процесу з переходом у цироз печінки, фаза реплікації вірусу (РНК HCV+,  $10^3$ , генотип 1В), стадія декомпенсації з ознаками портальної гіпертензії II ступеня і явищами диспленізму (вторинний цитопенічний синдром). Супутні захворювання: хронічний некалькульозний холецистит з явищами гіпомоторної дискінезії жовчного міхура, хронічний панкреатит, загострення). Хворіє протягом 14 років (виражений астеновегетативний синдром, кров'яниста кірочка у носі, періодична важкість у правому підребер'ї). Знаходиться під наглядом 2 роки. У зв'язку виявленими ознаками диспленізму (тромбоцити -  $56 \times 10^3$  / mL) і небажанням хворого проводити противірусне лікування протягом року отримував гепатопротективну терапію з короткочасним клініко-біохімічним покращенням. Концентрація вірусу залишалася високою (РНК HCV+,  $10^3$ - $10^4$ ), збільшувалися ознаки портальної гіпертензії.

Під час звернення через рік турбувала сильна загальна слабкість, підвищена втомленість, прояви геморагічного синдрому - кров'яниста кірочка у носі, екхімози, кровоточивість з ясен, важкість у правому підребер'ї, збільшення животу в об'ємі, набряки на ногах. Об'єктивно: виражені позапечінкові біліарні знаки (пальмарна еритема, судинні "зірочки" на шкірі груді, гінекомастія), помірно виражені асцит, пастозність гомілок.

Функціональні проби печінки: білірубін - 63,7 мкмоль/л (3 норми) (вільний), аланінаміотрансфераза - 117,8 Од/л (3 норми), гамма-глутамілтранспептидаза - 56 Од/л (1,2 норми), тимолова проба - 5,6 Од (1,4 норми), лужна фосфатаза - 284,0 Од/л (вище норми), виражена диспротеїнемія: гіпоальбумінемія (42,27 %), гіпергаммаглобулінемія (30,76 %). В загальному аналізі крові виражена тромбоцитопенія (тромбоцити -  $42 \times 10^3$  / mL, гемоглобін - 120 г/л). Загальний аналіз сечі - без патології. За даним УЗД: виражені дифузійні зміни паренхіми печінки з ознаками портальної гіпертензії. Імунограма: лейкоцити -  $3,8 \times 10$  (норма), значення лімфоцитів відносні - 27 % (норма), абсолютні -  $1,8 \times 10$  (норма), значення субпопуляції лімфоцитів CD3+ відносні - 81 % (верхня межа норми), абсолютні -  $1,4 \times 10^9$  (норма), значення субпопуляції лімфоцитів CD4+ відносні - 53 % (підвищення), абсолютні -  $0,9 \times 10^9$  (норма), значення субпопуляції лімфоцитів CD8+ відносні - 27 % (норма), абсолютні -  $0,5 \times 10$  (норма), значення субпопуляції лімфоцитів CD16+ відносні - 7 % (зниження), абсолютні -  $0,12 \times 10$  (зниження), значення субпопуляції лімфоцитів CD20+ відносні - 9 % (норма), абсолютні -  $0,16 \times 10^9$  (нижня межа норми), імунорегуляторний індекс - 2,5 (підвищення), імуноглобуліни: А - 3,5 (підвищення), G-10 (норма), М - 2,1 (підвищення), фагоцитарна активність лейкоцитів - 52 % (норма), циркулюючі імунні комплекси - 97 % (підвищення).

Враховуючи виявлені зміни в імунному статусі, які відповідають дисбалансу клітинної (значення субпопуляції лімфоцитів Т і NK) ланки імунітету, у поєднанні з гіперглобулінемією (за класом IgA, IgM), призначена комбінація препаратів: препарат з групи альфа-інтерферонів (реаферон-ЕС-Липинт) приймався всередину у дозі 1 млн. МО 2 рази на добу протягом 10 днів, а потім протягом 6 місяців через день 1 раз на добу (на ніч) у поєднанні з препаратом ронколейкін 500 мг, який приймався всередину протягом 3 місяців 2 рази на тиждень. Переносимість задовільна. Побічних дій не спостерігалось. Після проведення лікування проявлення астеновегетативного синдрому зникли, печінка виступає з під краю реберної дуги на 1 см, щільна, безболісна, селезінка виступає з під краю реберної дуги на 8 см, щільнувата, безболісна (норма), лужна фосфатаза - 274 Од/л (норма), помірно виражена диспротеїнемія: гіпоальбумінемія (50,80 %), гіпергаммаглобулінемія (23,67 %). Концентрація РНК HCV+,  $10^2$ -знижена на 1 log.

В імунограмі зменшилися явища імунної дисбалансу: лейкоцити -  $4,2 \times 10^9$  (норма), значення лімфоцитів відносні - 33 % (норма), абсолютні -  $2,8 \times 10^9$  (норма), значення субпопуляції лімфоцитів CD3+ відносні - 78 % (норма), абсолютні -  $1,4 \times 10$  (норма), значення субпопуляції лімфоцитів CD4+ відносні - 50 % (верхня межа норми), абсолютні -  $0,15 \times 10$  (нижня межа норми), значення субпопуляції лімфоцитів CD20+ відносні - 9 % (норма), абсолютні -  $0,17 \times 10^9$  (норма), імунорегуляторний індекс - 1,8 (норма), імуноглобуліни: А - 3 (верхня межа норми), G-9 (норма), М - 1,8 (норма), фагоцитарна активність лейкоцитів - 42 % (норма), циркулюючі імунні комплекси - 99 % (норма).

Використання запропонованого способу дозволяє поліпшити якість і підвищити ефективність лікування ХВГ С при наявності протипоказань до застосування ін'єкційної форми інтерферонів у хворих з цитопенічним, аутоімунним синдромом на фоні імунної недостатності.

Додаткові засоби лікування ХВГ можуть використовуватися за патентом РФ № 2.306.134, МПК А61К 31/00, А61К 31/372, А61К 31/717, А61К 33/00, А61К 9/107, А61Р 1/16, 2005р. або за патентом України №1 13246, МПК А61К 36/533, А61К 36/38, А61К 35/76, 2015 р.

Різні стадії ХВГ наведені у патенті України № 114097, МПК А61К 31/4196, А61К 31/513, А61К 9/20, А61Р 31/14, 2012 р.

Лікування ХВГ у дітей наведено у патенті РФ № 2.154.478, МПК А61К 31/435, А61К 38/21, А61Р 1/16, 1998р.

В якості лікарських засобів можуть використовуватися:

інтерферони - за патентом США № 8.889.159В2, клас 424/400, 514/86, 2014р.;

лікарські рослини - за патентом США № 7.282.227В2, клас 424/777, 424/725, 2007р.

Профілактика лікування гепатиту С може здійснюватися за патентом США №6.174.868В 1, клас 514/44, 536/231, 2001р.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С, що ґрунтується на введенні противірусного препарату, який **відрізняється** тим, що як противірусний препарат вводять реаферон-ЕС-Липинт перорально у дозі 1 млн. МО 2 рази на добу протягом 10 днів, а потім у тій же дозі через день 1 раз на добу протягом 6 місяців, при цьому додатково вводять ронколейкін у дозі 500 тисяч МО 2 рази на тиждень перорально протягом 3 місяців.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601